

Die EU „Clinical Trials Directive“ 2001/20 EC

**Konsequenzen für die chemisch-
pharmazeutische Dokumentation von
Klinischen Prüfpräparaten
DGRA- Jahreskongress 2003**

Dr. Susanne Keitel, BfArM

Bonn, 22. Mai 2003

1. Gliederung

- Inhalt der RL: Art. 9, No. 4 - 6, (8a), 13, 14 in Bezug auf den chem.-pharmazeutischen Teil
- Leitlinie ENTR/6418 – Guideline on the application format and contents of a request for authorisation of a clinical trial
- Konsequenzen für Antragsteller und Behörde

2. RL 2001/20/EG Art. 9, No. 4 - 6

Antragseinreichung



Möglichkeit zur Mängelbeseitigung,
aber kein „Clock-stop“

- Zeitvorgabe: Entscheidung so schnell wie möglich, nicht länger als 60 Tage, implizite Zustimmung
- Für bestimmte Präparate (Gentherapie, Somatische Zelltherapie) und Präparate, die GMOs enthalten, Möglichkeit der Verlängerung um 30 Tage.

3. RL 2001/20/EG Artikel 9 (8a)

- Regelt die Erarbeitung von Leitlinien zum Aufbau und Inhalt der Dokumentation zu
 - **Qualität und Herstellung der Prüfpräparate**
 - **Toxikologischen und pharmakologischen Prüfungen**
 - **Prüfplan und klinischer Information zum Prüfpräparate, einschließlich der Prüferinformation („investigator’s brochure“)**

4. RL 2001/20/EG Art. 13

- Herstellung und Import von Prüfpräparaten ist genehmigungspflichtig
- Erlaubnisinhaber muss über eine Sachkundige Person verfügen (= QP)
- Herstellung entsprechend GMP, Freigabeprüfung anhand einer vordefinierten Spezifikation
- Herstellung und Prüfung in Drittstaaten
- Erarbeitung ausführlicher Anleitungen

5. RL 2001/20/EG Art. 14

- Regelt die Anforderungen an die Etikettierung von Prüfpräparaten und die weitere Erstellung ausführlicher Empfehlungen
 - ➔ **Modifizierung der RL 91/356/EC**
 (“Gute Herstellungspraxis”) erforderlich
 - ➔ **GMP/ GCP Schnittstelle**

6. Leitlinie ENTR/6418

- “Detailed guidance for the request for authorisation of a clinical trial on a medicinal product for human use to the competent authorities in the European Union, notification of substantial amendments and declaration of the end of a clinical trial”, Final

7. Inhalt ENTR/6418/01 (1)

1. **Gesetzliche Grundlagen** und Anwendungsbereich
2. **Definitionen**
 - **Aufbau und Inhalt** des Antrags auf Durchführung klinischer Prüfungen und der entsprechenden Notifizierungen
 - Antrag auf **Prüfgenehmigung**
 - Notifizierung einer substantiellen **Änderung** zum Prüfplan
 - Erklärung zum **Ende einer einer klin. Prüfung**

7. Inhalt der ENTR/6418/01 (2)

Anhänge

- **Annex 1:** Fließscheima des Antragsverfahrens
- **Annex 2:** Antragsformular für Prüfgenehmigung
- **Annex 3:** Notifizierung einer wesentlichen Änderung
- **Annex 4:** Erklärung zum Ende einer klin. Prüfung

8. RL 2001/20/EG Art. 2d

Definition „**Prüfpräparat**“:

- **Pharmazeutische Form eines Wirkstoffs**
oder
- **Placebo** in einer klin. Prüfung oder als
Referenzpräparat
- **Marktpräparat**
auch in abweichender Formulierung oder
Verpackung, in anderer Indikation, zur Gewinnung
weiterer Informationen

9. Dossier zum Prüfpräparat (IMPD)

- Angaben zu Qualität und Herstellung des PP, vorhandenen toxikologischen und pharmakologischen Untersuchungen und Daten aus früheren klinischen Prüfungen bzw. der Verwendung als Marktpräparat, für
 - **Prüfpräparat**
 - **Referenzpräparat**
 - **Placebo**

10. Dossier zum Prüfpräparat (IMPD) - Aufbau

- **Einleitung**
 - detailliertes Inhaltsverzeichnis
 - „covering letter“ mit Hinweisen zu speziellen Eigenschaften
- **Zusammenfassungen von**
 - pharmazeutischen
 - prä-klinischen
 - klinischen
Daten

11. IMPD – Wann erforderlich?

- **Chemisch definierte Substanzen**
- **Biotechnologisch hergestellte Präparate**
- **Präparate zur Zelltherapie**
- **Präparate zur Gentherapie**
- **Plasmaderivate**
- **Andere durch Extraktion hergestellte Präparate**
- **Immunologika (z.B. Vakzine, Allergene, Sera)**
- **Phytopharmaka**
- **Radiopharmaka**
- **Homöopathika**

12. IMPD – Was ist erforderlich?

- Anforderungen abhängig von
 - **Art des Arzneimittels**
 - **Entwicklungsstand / klin. Prüfphase**
 - **Patientenpopulation**
 - **Art und Schwere der Krankheit**
 - **Art und Dauer der klin. Prüfung**

13. IMPD – Anforderungen zur Pharmazeutischen Qualität

- Chemisch – pharmazeutische Dokumentation für jedes Prüfpräparat erforderlich
- Aufbau gemäß Common Technical Document, d.h. separate Kapitel für Wirkstoff und Präparat

14. Anforderungen zur pharm. Qualität(1)

S **Wirkstoff**

S.1 **Allgemeine Angaben:**

- **Nomenklatur**
- **Struktur**
- **Allgemeine Eigenschaften**

S.2 **Manufacture**

- **Hersteller**
- **Beschreibung des Herstellungsverfahrens und von Inprozess-Kontrollen**
- **Kontrolle der Ausgangsstoffe**
- **Kontrolle der kritischen Schritte und Zwischenprodukte**
- **Prozessvalidierung und/oder -bewertung**
- **Entwicklung des Herstellungsverfahrens**

14. Anforderungen zur pharm. Qualität (2)

S.3 Charakterisierung

- **Strukturaufklärung und andere Charakteristika**
- **Verunreinigungen**

S.4 Kontrolle des Wirkstoffs

- **Spezifikation**
- **Analytischenverfahren**
- **Validierung der Analysenverfahren**
- **Chargenergebnisse**

S.5 Referenzstandards oder -materialien

S.6 Behältnis/Verschluss-System

S.7 Stabilität

14. Anforderungen zur pharm. Qualität(3)

P **Arzneimittel**

P.1 **Beschreibung und Zusammensetzung des
Arzneimittels**

P.2 **Pharmazeutische Entwicklung**

P.2.1 **Bestandteile des Arzneimittels**

- **Wirkstoff**
- **Hilfsstoffe**

P.2.2 **Arzneimittel**

- **Formulierungsentwicklung**
- **Zuschläge**
- **Physiko-chemische und biologische Eigenschaften**

14. Anforderungen zur pharm. Qualität (4)

P.2.3 Entwicklung des Herstellungsverfahrens

P.2.4 Behältnis/Verschluss-System

P.2.5 Mikrobiologische Eigenschaften

P.2.6 Kompatibilitäten

P.3 Herstellung

P.3.1 Hersteller

P.3.2 Chargenrezeptur

P.3.3 Beschreibung des Herstellungsverfahrens und von Inprozess-Kontrollen

P.3.4 Kontrolle kritischer Schritte u. Zwischenprodukte

P.3.5 Prozess-Validierung und/oder Bewertung

14. Anforderungen zur pharm. Qualität (5)

P.4 Kontrolle der Hilfsstoffe

P.4.1 Spezifikationen

P.4.2 Analysenverfahren

P.4.3 Validierung von Analysenverfahren

P.4.4 Begründung der Spezifikation

P.4.5 Hilfsstoffe humanen oder tierischen Ursprungs

P.4.6 Neuartige Hilfsstoffe

14. Anforderungen zur pharm. Qualität (6)

P.5 Kontrolle des Arzneimittels

P.5.1 Spezifikationen

P.5.2 Analysenverfahren

P.5.3 Validierung von Analysenverfahren

P.5.4 Chargenergebnisse

P.5.5 Charakterisierung von Verunreinigungen

P.5.6 Begründung der Spezifikationen

P.6 Referenzstandards oder -materialien

P.7 Behältnis-/Verschluss-System

P.8 Stabilität

14. Anforderungen zur pharm. Qualität (7)

A Anhänge

A.1 Räumlichkeiten und Ausrüstung

A.2 „Adventitious Agents Safety Evaluation“

A.3 Neuartige Hilfsstoffe

A.4 Lösungsmittel für Rekonstitution oder Verdünnung

15. Vereinfachtes IMPD (1)

- Wenn PP im Mitgliedsstaat oder der EU zugelassen und entsprechend der Zulassung eingesetzt wird
- Wenn im betroffenen Mitgliedsstaat bereits früher eine klinische Prüfung für dieses Präparat genehmigt wurde, aber keine neuen Daten verfügbar sind

15. Vereinfachtes IMPD (2)

	Pharm. Data
Product with MA in CMS or EU - in the conditions tested - in non-authorized conditions for use (i.e. indication or patient group) - another pharmaceutical form or strength - change in the drug substance manufacture	NO NO P+A S+P+A
No MA - drug substance already seen in a MA and from same source - other	P+A S+P+A
Previous CTA for same pharmaceutical form and patient group in CMS - no new data available since CTA - new data available since CTA	NO NEW DATA

16. Substantielle Änderungen

- ... müssen vor Implementierung notifiziert werden
- ... dürfen nur umgesetzt werden, wenn die zuständige Behörde keine Einwände erhoben hat
- ... müssen enthalten:
 - Anschreiben mit Begründung der Änderungen
 - kurze Beschreibung der Änderung(en)
 - Titel der geänderten Dokumente
 -

17. Beispiele qualitätsrelevanter substantieller Änderungen zum IMPD (1)

- Primärpackmittel
- Wirkstoffhersteller
- Herstellungsverfahren des Wirkstoffs
- Wirkstoffspezifikation
- Herstellung des Präparates
- Präparatespezifikation
- Spezifikation eines Hilfsstoffes, wenn die „Produktperformance“ dadurch beeinflusst werden kann

17. Beispiele qualitätsrelevanter signifikanter Änderungen zum IMPD (2)

- **Verwendbarkeitsfrist** einschließlich Anbruchstabilität
- **Lagerungsbedingungen**
- **Prüfverfahren** für den Wirkstoff
- **Prüfverfahren** für das Präparat
- **Prüfverfahren** für nicht monographierte Hilfsstoffe

18. Annex 13 zum EC-GMP-Leitfaden

„Product Specification File“

- **Ständig dem Entwicklungsstand anzupassen, Rückverfolgbarkeit zu früheren Versionen ist sicher zu stellen**
 - **Spezifikationen und Analysenverfahren für Ausgangsstoffe, Verpackungsmaterial, Zwischen- und Endprodukt**
 - **Herstellungsverfahren**
 - **Inprozesskontrollen und Prüfverfahren**
 - **Genehmigtes Etikett**
 - **Klinischer Prüfplan und Randomisierungscode**
 - **Verträge mit Auftraggebern**
 - **Stabilitätsdaten**
 - **Lagerungs- und Transportbedingungen**

19. Konsequenzen für den **Antragsteller**

- **Ergebnisse** der chemischen, pharmazeutischen und analytischen Entwicklung eines Präparates müssen früher in einem Dossier zugänglich gemacht werden
- **Klarere Anforderungen** zu den inhaltlichen Anforderungen in der Endfassung, aber
- Immer noch **Interpretationsspielraum** und Klärungsbedarf (25 EU-Mitgliedsstaaten!)

20. Konsequenzen für die Zulassungsbehörde

- Bewertung des IMPD und des Zulassungsdossiers in einer Hand, um **konsistente Entscheidungen** sicher zu stellen und **Synergieeffekte** zu nutzen
- Zusätzlicher Aufwand, aber Möglichkeit, die Präparate-Entwicklung direkter zu begleiten
- **Augenmaß erforderlich** (in Abhängigkeit vom Entwicklungsstand Anforderungen geringer als zum Zeitpunkt der Zulassung!)